

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 09-169658

(43)Date of publication of application : 30.06.1997

(51)Int.Cl.

A61K 33/24  
A61K 7/48  
A61K 9/00  
A61K 31/16  
A61K 31/19  
A61K 31/38  
A61K 31/40  
A61K 31/405  
A61K 31/41  
A61K 31/42  
A61K 31/445  
A61K 31/54  
A61K 45/00  
C09C 1/36  
C09C 3/08  
// (A61K 31/38 )  
A61K 33:24 )  
A61K 45/00 )  
A61K 33:24 )

(21)Application number : 07-330632

(71)Applicant : POLA CHEM IND INC

(22)Date of filing : 19.12.1995

(72)Inventor : WATANABE HIROSHI  
YAMAMOTO TAKESHI  
HIYA TOSHIHIRO

## (54) ANTIINFLAMMATORY PREPARATION FOR EXTERNAL USE FOR SKIN

(57)Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide the subject external preparation containing an antiinflammatory agent and titanium oxide, effective for suppressing the development of photosensitive syndrome and suitable for endermic administration, etc.

**SOLUTION:** This external preparation contains (A) 0.01-10wt.% of an antiinflammatory agent and (B) 0.1-20wt.% of titanium oxide. Preferably, the component B is fine particles having an average particle diameter of 0.05-7 $\mu$ m and surface-coated with a metallic soap and the component A is a nonsteroidal antiinflammatory agent, concretely one or more substances selected from suprofen, ketoprofen, ketotifen, piroxicam, indomethacin, tiaprofenic acid, carprofen, benoxaprofen, ibuprofen, fenbufen, diclofenac, flurbiprofen, fenoprofen, naproxen, ibufenac, diphenhydramine, pimeprofen, bufexamac, bendazac and tenoxicam, especially suprofen.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision  
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's  
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

1/15

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-169658

(43) 公開日 平成9年 (1997) 6月30日

(51) Int. Cl. *	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 33/24	AG Z		A 6 1 K 33/24	AG Z
7/48			7/48	
9/00			9/00	V
31/16			31/16	
31/19	ADA		31/19	ADA
審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 7 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号 特願平7-330632

(22) 出願日 平成7年 (1995) 12月19日

(71) 出願人 000113470

ボーラ化成工業株式会社  
静岡県静岡市弥生町6番48号

(72) 発明者 渡辺 博

神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560 ボーラ  
化成工業株式会社戸塚研究所内

(72) 発明者 山本 毅

神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560 ボーラ  
化成工業株式会社戸塚研究所内

(72) 発明者 檜谷 季宏

神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560 ボーラ  
化成工業株式会社戸塚研究所内

(74) 代理人 弁理士 遠山 勉 (外2名)

(54) 【発明の名称】 抗炎症皮膚外用剤

(57) 【要約】

【課題】 光過敏症の発現を抑制した抗炎症皮膚外用剤を提供する。

【解決手段】 抗炎症剤 (好ましくは非ステロイド系抗炎症剤) と、酸化チタン (特に好ましくは金属石鹸で表面処理した微粒子酸化チタン) とを配合して、抗炎症皮膚外用剤とする。

IPK-0130-00W0- R22
04. 9. 14
SEARCH REPORT

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 抗炎症剤と酸化チタンとを含有する、抗炎症皮膚外用剤。

【請求項2】 抗炎症剤が非ステロイド系抗炎症剤である、請求項1記載の抗炎症皮膚外用剤。

【請求項3】 非ステロイド系抗炎症剤がスプロフェン、ケトプロフェン、ケトチフェン、ピロキシカム、インドメタシン、チアプロフェン酸、カルプロフェン、ペノキサプロフェン、イブプロフェン、フェンブフェン、ジクロフェナック、フルルビプロフェン、フェノプロフェン、ナプロキセン、イブフェナック、ジフェンヒドラミン、ビメプロフェン、プフェキサマック、ベンダザック、及びテノキシカムから選ばれる一種又は二種以上である、請求項2記載の抗炎症皮膚外用剤。

【請求項4】 非ステロイド系抗炎症剤がスプロフェンである請求項3記載の抗炎症皮膚外用剤。

【請求項5】 非ステロイド系抗炎症剤の含有量が0.01～1.0重量%であり、酸化チタンの含有量が0.1～2.0重量%である、請求項2記載の抗炎症皮膚外用剤。

【請求項6】 酸化チタンが平均粒径0.05～7ミクロンの微粒子であることを特徴とする、請求項1～5のいずれかに記載の抗炎症皮膚外用剤。

【請求項7】 酸化チタンが金属石鹸により表面処理されていることを特徴とする、請求項1～6のいずれかに記載の抗炎症皮膚外用剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、経皮投与に好適な抗炎症皮膚外用剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 抗炎症剤、取り分け非ステロイド系抗炎症剤において、経皮投与は、抗炎症剤の持っている正常な生体部分への好ましくない影響、例えば、非ステロイド系抗炎症剤においてはその副作用である胃潰瘍などの消化器への影響等、を与えずに患部のきわめて近傍に投与することができる好ましい製剤である。このような利点から、経皮吸収性の向上を目指して各種の新規非ステロイド系抗炎症剤が開発されてきた。

【0003】 しかしながら、抗炎症剤、取り分け非ステロイド系抗炎症剤の経皮投与剤型が普及するにつれ、これらの薬剤の、光過敏症という好ましくない副作用の存在が明らかになった。現在では、非ステロイド系抗炎症剤が光過敏症という副作用を有することは一般的常識となっている。この光過敏症に対して、剤型面で併用する成分による抑制が試みられたが、芳しい成果は得られていなかった。

【0004】 一方、光過敏症に対して、酸化チタン、特に微粒子酸化チタンが抑制作用を有することは知られていなかった。更に抗炎症用の皮膚外用剤に酸化チタン、

2

特に、微粒子酸化チタンを高濃度で含有させることも行われていなかった。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】 本発明はこのような状況下に行われたものであり、抗炎症剤、取り分け、非ステロイド系抗炎症剤の光過敏症の発現を抑制した皮膚外用剤を提供することを課題とする。

【0006】

【課題を解決するための手段】 このような状況に鑑み、本発明者らは、抗炎症剤、取り分け、非ステロイド系抗炎症剤の光過敏症発現を抑制する手段を求めて鋭意研究を重ねた結果、酸化チタンを含有させることにより、光過敏症の発現が抑制されることを見だし、発明を完成させた。

【0007】 すなわち、本発明の抗炎症皮膚外用剤は、抗炎症剤と酸化チタンとを含有するものである。以下、本発明について詳細に説明する。

【0008】 (1) 本発明で用いる抗炎症剤

本発明の皮膚外用剤で用いる抗炎症剤としては、公知の抗炎症剤のいずれでもよく特に限定されないが、好ましくは非ステロイド系抗炎症剤が用いられる。

【0009】 非ステロイド系抗炎症剤としては、その殆どについて光過敏症が示唆されているので、いずれのものであっても本発明の対象とすることができ、光過敏症の発現の抑制が期待できる。このような非ステロイド系抗炎症剤としては、例えば、スプロフェン、ケトプロフェン、ケトチフェン、ピロキシカム、インドメタシン、チアプロフェン酸、カルプロフェン、ペノキサプロフェン、イブプロフェン、フェンブフェン、ジクロフェナック、フルルビプロフェン、フェノプロフェン、ナプロキセン、イブフェナック、ジフェンヒドラミン、ビメプロフェン、プフェキサマック、ベンダザック、テノキシカム等が挙げられる。

【0010】 これらは、唯一種のみを含有するものでもよく、また二種以上を組み合わせて用いてもよい。更に、これらの生理的に許容される塩、例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アミン、有機アミン等のアルカリに対する塩、塩酸、硝酸、硫酸、クエン酸、酒石酸等の酸に対する塩等としても用いることができる。これらのうちで最も好ましいものは、スプロフェン及び/又は生理的に許容されるそのアルカリに対する塩である。

【0011】 本発明の皮膚外用剤全体に対する抗炎症剤の含有量は、抗炎症剤の種類にもよるが、通常0.005～1.0重量%、より好ましくは0.01～8重量%、更に好ましくは0.05～5重量%である。非ステロイド系抗炎症剤を用いる場合は、好ましい含有量は、非ステロイド系抗炎症剤の種類により異なるが、大凡0.01～1.0重量%、より好ましくは0.05～8重量%、更に好ましくは0.1～5重量%である。

3

【0012】(2) 本発明で用いる酸化チタン

本発明で用いる酸化チタンは、その結晶構造がアナターズ型のもので、ルチル型のもので、その二種の混合物でもよい。また、その大きさも特段の限定はされないが、平均粒径（直径）が0.01～30ミクロンのものが好ましく、0.01～10ミクロンのものがより好ましい。特に、0.05～7ミクロン更には0.1～5ミクロン程度の微粒子酸化チタンを用いるのが好ましい。

【0013】また、本発明の酸化チタンは、表面処理がなされていても、なされていなくてもよい。表面処理の方法は、粉体の表面処理に通常用いられる方法であれば、特段の限定なく用いることができる。このような表面処理としては、例えば、リン酸又はその塩のコーティングによる親水化処理、アルキルハイドロジェンシリコンの焼付けによる撥水化処理、アルミニウムステアレート（略称アルステ）やステアリン酸亜鉛（略称ジンステ）等の金属石鹸による親油化処理等が例示できる。

【0014】これらの処理は、例えば、焼き付け処理、溶媒の存在下又は無溶媒でのコーティング処理、メカノケミカル処理等の通常の方法に従えばよい。また、処理量については、酸化チタンに対して好ましくは0.1～10重量%、より好ましくは0.5～5重量%をコーティングすることができる。これらのうち、最も好ましいものは、金属石鹸による親油化処理である。これは、光過敏症の発現を抑制する作用に優れるばかりではなく、塗布部が白くならずにいからである。

【0015】本発明の皮膚外用剤全量に対する酸化チタンの好ましい配合量は、0.1～20重量%、より好ましくは0.3～17重量%、更に好ましくは0.7～15重量%である。

【0016】(3) 本発明の皮膚外用剤

本発明の皮膚外用剤は、前記抗炎症剤と酸化チタンとを含有することを特徴とするが、これに、一般に抗炎症剤とともに用いられる薬剤を併用してもよい。このような薬剤としては、例えば、クロトリマゾール、ピフオナゾールとその塩、ミコナゾールとその塩等の抗真菌剤等が例示できる。

【0017】また、酸化チタン以外の粉体、例えば、タルク、マイカ、セリサイト等の粉体類やベンガラ、ウルトラマリンブルー、黄色酸化鉄等の着色料等を酸化チタンと併用することも可能である。例えば、前記粉体類を酸化チタンとともに配合すると、酸化チタンの粉砕作業が省いやすくなる。また、着色料を併用すると、塗布後に現れる白っぽさを抑制することができる。

【0018】また、本発明の皮膚外用剤では、上記必須成分以外に、剤型等に応じて、通常皮膚外用剤で用いられる製剤化のための任意成分を含むことができる。このような任意成分としては、ワセリン、流動パラフィン等の炭化水素類；ホホバ油、ゲイウ、カルナウバワックス等のエステル類；牛脂、オリーブ油等のトリグリセ

4

イド類；ステアリン酸、オレイン酸等の脂肪酸類；セタノール、オレイルアルコール等の高級アルコール類；脂肪酸モノグリセリド、ポリオキシエチレン（以下、「POE」と略す）脂肪酸エステル、POE高級アルコールエーテル、POEソルビタン脂肪酸エステル等の非イオン界面活性剤類；アルキルスルホコハク酸ナトリウム、アルキル硫酸ナトリウム等のアニオン界面活性剤類；4級アンモニウム塩等のカチオン界面活性剤類；アルキルベタイン等の両性界面活性剤類；グリセリン、プロピレングリコール、1,3-ブタンジオール、ポリエチレングリコール等の多価アルコール類；カーボボール、アルギン酸ナトリウム、ケルトロール等の増粘剤類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ化合物；ブチルパラベン、メチルパラベン等のパラベン類等の防腐剤；パラアミノ安息香酸エステル等の紫外線吸収剤；トコフェロール、BHT等の抗酸化剤；エタノール香料；キレート剤；などが挙げられる。

【0019】このうち、脂肪酸モノグリセリドとしてはステアリン酸モノグリセリド等が挙げられ、POE脂肪酸エステルとしてはPOE（20）ステアリン酸エステル等が挙げられ、POE高級アルコールエーテルとしてはPOE（20）ベニルエーテル、POE（20）オレイルエーテル等が挙げられ、POEソルビタン脂肪酸エステルとしてはPOE（20）ソルビタンモノステアリン酸エステル等が挙げられる。尚、カッコ内はオキシエチレン単位の平均単位数を表す。

【0020】本発明の皮膚外用剤の製造方法は、通常の皮膚外用剤の製造方法に準じて行うことができる。例えば、油相と水相をそれぞれ80℃に加熱溶解し、油相に水相を徐々に加えて攪拌冷却すればよい。また、酸化チタンや粉体、着色料は油相の液体成分に予めボールミル等で分散させたり、加熱溶解した油相に攪拌して分散させたりすればよい。

【0021】本発明の皮膚外用剤は、経皮投与による炎症の治癒、改善、予防に用いられるものであり、その剤型は特に限定されないが、例えば、ローション剤、水性ゲル剤、油性ゲル剤、クリーム剤、乳液剤、スティック剤、粉剤等、通常皮膚外用剤として用いられる剤型が挙げられる。また、布、あるいは高分子シートに延展させた後、貼付する貼付剤として用いてもよい。

【0022】本発明の皮膚外用剤の適用方法は、通常の抗炎症用の皮膚外用剤に準じればよく、具体的に、適当量を症状にあわせて一日一回乃至数回塗布すればよい。後記実施例に示す如く本発明の皮膚外用剤は安全性に優れるため、症状にあわせて幾度でも塗布できる。

【0023】

【発明の実施の形態】以下に、本発明の実施の形態について説明するが、本発明がこれらの形態のみに限定されないことは言うまでもない。尚、数値は重量部を表す。

【0024】(例1)表1に示す処方に従って、皮膚外

用剤を調製した。即ち、A、B部をそれぞれ80℃に加  
熱溶解し、A部にC部を分散させ、これにB部を徐々に  
加え、攪拌冷却し皮膚外用剤1を得た。

【0025】

【表1】

表1

	成 分	配合量
A	スプロフェン	1
	セタノール	10
	流動パラフィン	10
	オリーブ油	5
	POE(20)ベヘニルエーテル	2
	ステアリン酸モノグリセリド	3
	ブチルパラベン	0.1
B	メチルパラベン	0.2
	プロピレングリコール	10
	水酸化カリウム	0.2
	水	4.5
C	微粒子酸化チタン (粒径0.1～5ミクロン)	13.5

【0026】(例2)表2に示す処方に従って、皮膚外  
用剤を調製した。即ち、A、B部をそれぞれ80℃に加  
熱溶解し、A部にC部を分散させ、これにB部を徐々に  
加え、攪拌冷却し皮膚外用剤2を得た。

【0027】

【表2】

表2

	成 分	配合量
A	ケトプロフェン	1
	セタノール	10
	流動パラフィン	10
	オリーブ油	3
	水添バロ	2
	POE(20)オレイルエーテル	2
B	ステアリン酸モノグリセリド	3
	ブチルパラベン	0.1
	メチルパラベン	0.2
C	プロピレングリコール	5
	グリセリン	5
	水	4.5
C	アルステル処理微粒子酸化チタン (粒径0.1～5ミクロン)	13.5

【0028】(例3)表3に示す処方に従って、皮膚外  
用剤を調製した。即ち、A、B部をそれぞれ80℃に加  
熱溶解し、A部にC部を分散させ、これにB部を徐々に  
加え、攪拌冷却し皮膚外用剤3を得た。

【0029】

【表3】

表3

	成 分	配合量
A	ケトプロフェン	0.5
	セタノール	10
	流動パラフィン	10
	オリーブ油	5
	POE(20)ベヘニルエーテル	2
	ステアリン酸モノグリセリド	3
	ブチルパラベン	0.1
B	メチルパラベン	0.2
	プロピレングリコール	5
	1,3-ブタンジオール	5
	水	4.5
C	1%アルステル処理微粒子酸化チタン (粒径1～20ミクロン)	13.5

【0030】(例4)表4に示す処方に従って、皮膚外  
用剤を調製した。即ち、A、B部をそれぞれ80℃に加  
熱溶解し、A部にC部を分散させ、これにB部を徐々に

7

加え、攪拌冷却し皮膚外用剤4を得た。

【0031】

【表4】

表4

	成 分	配合量
A	ヒロキシカム	1
	セタノール	10
	流動パラフィン	10
	オリーブ油	5
	POE (20) ステアリン酸エステル	2
	ステアリン酸モノグリセリド	3
	ブチルパラベン	0.1
B	メチルパラベン	0.2
	プロピレングリコール	10
	水	45.2
C	酸化チタン(粒径1~2.0ミクロン)	13.5

【表6】

表6

	成 分	配合量
A	スプロフェン	1
	セタノール	10
	流動パラフィン	10
	オリーブ油	5
	POE (20) ベニルエーテル	2
	ステアリン酸モノグリセリド	3
	ブチルパラベン	0.1
B	メチルパラベン	0.2
	プロピレングリコール	10
	水酸化カリウム	0.2
	水	45
C	酸化チタン(粒径1~2.0ミクロン)	13.5

20

【0032】(例5)表5に示す処方に従って、皮膚外用剤を調製した。即ち、A、B部をそれぞれ80℃に加熱溶解し、A部にC部を分散させ、これにB部を徐々に加え、攪拌冷却し皮膚外用剤5を得た。

【0033】

【表5】

表5

	成 分	配合量
A	インドメタシン	1
	セタノール	10
	流動パラフィン	10
	オリーブ油	5
	POE (20) ベニルエーテル	2
	ステアリン酸モノグリセリド	3
	ブチルパラベン	0.1
B	メチルパラベン	0.2
	プロピレングリコール	10
	水	43.7
C	酸化チタン(粒径1~2.0ミクロン)	15

【0036】(例7)表7に示す処方に従って、皮膚外用剤を調製した。即ち、A、B部をそれぞれ80℃に加熱溶解し、A部にC部を分散させ、これにB部を徐々に加え、攪拌冷却し皮膚外用剤7を得た。

【0037】

【表7】

表7

	成 分	配合量
A	スプロフェン	1
	セタノール	10
	流動パラフィン	10
	オリーブ油	5
	POE (20) ベニルエーテル	2
	ステアリン酸モノグリセリド	3
	ブチルパラベン	0.1
B	メチルパラベン	0.2
	プロピレングリコール	10
	水酸化カリウム	0.2
	水	45
C	1×アルステル微粒子酸化チタン(粒径0.1~5ミクロン)	13.5

40

【0034】(例6)表6に示す処方に従って、皮膚外用剤を調製した。即ち、A、B部をそれぞれ80℃に加熱溶解し、A部にC部を分散させ、これにB部を徐々に加え、攪拌冷却し皮膚外用剤6を得た。

【0035】

【0038】

【実施例】以下に、本発明の実施例を説明する。

【0039】

【実施例1】ハートレー系白色種モルモット(雌性、3

50

50～400g) 一群5匹を用いて光毒性を検討した。即ち、モルモットの背部を剃毛し、正中線を境にして、片側に2×2cmの部位を2部設け、その一方に前述した例1～5で調製した皮膚外用剤1～5を各々投与して投与部位とし、一方は無投与部位とした。正中線の反対側にも、正中線に対して線対称になるように、同様に投与部位及び無投与部位を設けた。皮膚外用剤の投与量は0.05mlとした。

【0040】また、酸化チタンを水に置き換えた以外は前記例1～5と同じ組成の皮膚外用剤を調製し(皮膚外用剤1'～5')、別のハートレー系白色種モルモット一群5匹に、上と同様の方法で投与した。

【0041】次に、皮膚外用剤1～5と1'～5'とを投与したこれら10検体について、光毒性試験を行っ

表8

皮膚 外用剤	光照射側				光非照射側			
	++	+	±	-	++	+	±	-
1 1'		1	1 2	4 2			1	4 5
2 2'		1	3	5 1				5 5
3 3'			3	5 2				5 5
4 4'			1 3	4 2				5 5
5 5'			1 3	4 2			1 1	4 4

【0043】

【実施例2】任意に選んだパネラー5名により、前記実施例1で用いたものと同じ皮膚外用剤1及び1'について、光毒性試験を上腕部を用いて行った。

【0044】予め、パネラーは最小红斑濃度(MED)を測定した。即ち、上腕部に2×2cmの部位を6つ作り、皮膚外用剤1及び1'を2カ所ずつ投与し、残りの2部位は光対照部位及び無処置部位とした。皮膚外用剤1及び1'を投与したそれぞれの1つの部位及び光対照部位には、MEDの0.5倍の光を照射した。光源はSEランプとBLBランプが同数装着しているものを用いた。

た。即ち、前記モルモットの背部の片側の部位のみをアルミ箔で覆った後、SEランプとBLBランプを同数装着した照射器で照射エネルギー量が80mW/cm<sup>2</sup>になるように20分間照射した。照射後24時間にドレーズの判定基準に従って皮膚反応を判定した。即ち、-：無反応、±：擬陽性反応、+：陽性反応、++：浮腫を伴う反応、という基準である。結果を表8に示す。これより本発明の皮膚外用剤は、光毒性の発現を抑制していることがわかる。更に、非照射側の皮膚反応が極めて微弱であることから、本発明の皮膚外用剤が安全性に優れることもわかる。

【0042】

【表8】

【0045】照射は、皮膚外用剤投与後30分に行い、皮膚反応は照射終了後24時間に行った。皮膚反応は次のようなバッチテスト基準に従って行った。即ち、-：無反応、±：擬陽性反応、+：陽性反応、++：浮腫を伴う反応という基準である。結果を表9に示す。これより、モルモットの場合同様、本発明の皮膚外用剤が光毒性の発現を抑制していることがわかる。従って、本発明の皮膚外用剤は光過敏症の発現を抑制することが期待できる。

【0046】

【表9】



表9

皮膚 外用剤	光照射側				光非照射側			
	++	+	±	-	++	+	±	-
1 1*				5				5
加投号			2	3				5
				5				5

【0047】

【実施例3】ハートレイ系白色種モルモットを用い、実施例1と同様の方法で前記例1、例6、例7の皮膚外用剤1、6、7を投与し、光毒性試験を行った。結果を表10に示す。これより、チタンにおいてはアルステ処理微粒子酸化チタン>微粒子酸化チタン>通常の酸化チタンの順に光毒性の発現を抑制していることがわかる。こ

れより、本発明で用いる酸化チタンとしては、微粒子酸化チタン、即ち粒径が5ミクロン以下程度の酸化チタンが好ましく、金属石鹸によって表面処理されているものが更に好ましいことがわかる。

【0048】

【表10】

表10

皮膚 外用剤	光照射側				光非照射側			
	++	+	±	-	++	+	±	-
1			1	4				5
6			2	3				5
7				5				5

【0049】

【発明の効果】本発明によれば、光過敏症の発現を抑制

した抗炎症皮膚外用剤、特に非ステロイド系抗炎症皮膚外用剤を提供することができる。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. \*

識別記号

片内整理番号

FI

技術表示箇所

A61K 31/38

A61K 31/38

31/40

31/40

31/405

31/405

31/41

31/41

31/42

31/42

31/445

31/445

31/54

31/54

45/00

45/00

C09C 1/36

C09C 1/36

3/08

3/08

// (A61K 31/38

33:24)

(A61K 45/00

33:24)

ABE